Empleo en pediatría:
La seguridad y efectividad de rifabutina para la profilaxis del CAM en niños no han sido establecidas. Se dispone de datos de seguridad limitados respecto del tratamiento en 22 niños HIV positivos con CAM que recibieron rifabutina en combinación con al menos otros dos antimicobacterianos por períodos de 1 a 183 semanas. Las dosis promedio (mg/kg) para aquellos niños fueron: 18,5 (rango 15,0-25,0) para niños de un año de edad; 8,6 (rango 4,4 a 18,8) para niños de 1 a 10 años de edad; y 4,0 (rango 2,8-5,4) para adolescentes de 14 a 16 años de edad. No hay evidencia de que dosis mayores a 5 mg/kg diarias sean útiles.
Los eventos adversos fueron similares a aquellos observados en la población adulta e incluyeron leucopenia, neutropenia y rash. Además se observaron depósitos corneales en algunos pacientes durante el seguimiento oftalmológico de los pacientes pediátricos HIV positivos que reciben rifabutina como parte de un régimen politerápico para la profilaxis de CAM. Estos son depósitos corneales minúsculos, casi transparentes, periféricos asintomáticos y centrales que no deteriora la visión. Las dosis de rifabutina pueden ser administradas mezcladas con alimento como, por ejemplo, puré de manzana.
Empleo en ancianos:
Estudios clínicos de rifabutina no incluyeron suficiente número de pacientes de 65 años o mayores para determinar si responden en forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cuidadosa, empezando con la dosis más baja del rango de dosis, reflejando la gran frecuencia de disminución en la función hepática, renal o cardíaca y la enfermedad concomitante u otra terapia de drogas.

REACCIONES ADVERSAS:
Rifabutina fue generalmente bien tolerada en ensayos clínicos controlados. La discontinuación de la terapia debida a un evento adverso fue requerido en un 16% de los pacientes que recibieron rifabutina comparado con el 8% de los pacientes que recibieron placebo en estos ensayos clínicos. Las razones principales de la discontinuación de rifabutina fueron: rash (4% de los pacientes tratados), intolerancia gastrointestinal (3%) y neutropenia (2%). Rash, fiebre y vómitos ocurrieron en 1 de 2 niños recibiendo 6,5 mg/kg diario. La Tabla 2 enumera las experiencias adversas que ocurrieron a una frecuencia del 1% o mayor, entre los pacientes tratados con rifabutina en estudios 023 y 027.

Tabla 2 - Experiencias adversas clínicas reportadas en ≥ 1% de los pacientes tratados con rifabutina

Evento adverso	Rifabutina (N= 566) %	Placebo (N= 580) %
Cuerpo como un todo		
Dolor abdominal	4	3
Astenia	1	1
Dolor de pecho	1	1
Fiebre	2	1
Cefalea	3	5
Dolor	1	2
Sistema digestivo		
Anorexia	2	2
Diarrea	3	3
Dispepsia	3	1
Eructos	3	1
Flatulencias	2	1
Náuseas	6	5
Náuseas y vómitos	3	2
Vómitos	1	1
Sistema músculo esquelético		
Mialgia	2	1
Sistema nervioso		
Insomnio	1	1
Piel y apéndices		
Rash	11	8
Sentidos especiales		
Alteración del gusto	3	1
Sistema urogenital		
Decoloración de orina	30	6

Experiencias adversas clínicas reportadas en < 1% de los pacientes tratados con rifabutina:
Considerando los datos de los estudios clínicos pivotales 023 y 027 y de otros ensayos clínicos, rifabutina parecer ser una causa probable de los siguientes eventos adversos que ocurrieron en menos del 1% de los pacientes tratados: síndrome simil gripal, hepatitis, hemólisis, artralgia, miositis, presión en el pecho o dolor con disnea, y decoloración de la piel.
Los siguientes eventos adversos ocurrieron en más de un paciente que recibió rifabutina pero no se ha establecido un rol etiológico: convulsiones, parestesias, afasia, confusión y cambios de la onda T no específicos en el electrocardiograma.
Cuando rifabutina fue administrado a dosis de 1050 mg/día a 2400 mg/día se reportaron artralgia generalizada y uveítis. Estas experiencias adversas se hicieron más leves cuando se discontinuó rifabutina.
La Tabla 3 enumera los cambios en los valores de laboratorio que se consideraron como anormalidades de laboratorio en estudios 023 y 027.
La incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rifabutina fue significativamente mayor en pacientes tratados con placebo (p=0,03). Aunque la trombocitopenia no fue significativamente más frecuente entre los pacientes tratados con rifabutina en estos ensayos, rifabutina ha sido claramente relacionada a la trombocitopenia en casos raros. Un paciente en el estudio 023 desarrolló púrpura trombocitopénica trombótica, que fue atribuida a rifabutina.
Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar anormalidades hematológicas como leucopenia, anemia y trombocitopenia, cuando es usada en combinación con ya sea claritromicina o azitromicina; los recuentos de plaquetas y WBC deben ser monitoreados. Es recomendable reducir la dosis de rifabutina a 300 mg por día cuando se combina la terapia con un macrólido.

Tabla 3 - Porcentaje de pacientes con anormalidades de laboratorio

Anormalidades de laboratorio	Rifabutina (N= 566) %	Placebo (N= 580) %
Química		
Aumento de fosfatasa alcalina[1]	<1	3
Aumento de SGOT[2]	7	12
Aumento de SGPT[2]	9	11
Hematológico		
Anemia[3]	6	7
Eosinofilia	1	1
Leucopenia[4]	17	16
Neutropenia[5]	25	20
Trombocitopenia[6]	5	4

Incluye toxicidad grado 3 ó 4 según se especifica:
[1] Todos los valores > 450 UI/l
[2] Todos los valores > 150 UI/l
[3] Todos los valores de hemoglobina < 8,0 g/dl
[4] Todos los valores de recuento de glóbulos blancos < 1500 /mm³
[5] Todos los valores de recuento de neutrófilos absolutos < 750/mm³
[6] Todos los valores de recuento de plaquetas < 50.000/mm³

Efectos oftálmicos: *Depósito corneal*: un estudio de cambios oftalmológicos en 25 niños con HIV y un bajo recuento de células CD4 (menos de 50/mm³) reveló depósitos endoteliales corneales, bilaterales, sketiate sin uveítis en 6 niños (24%) durante la profilaxis de la infección por *Mycobacterium avium complex* (MAC). En la comparación de las características de los pacientes, las únicas diferencias significantes eran la duración media del tratamiento con rifabutina (27 vs 14 meses, p=0.017) y el seguimiento (39 vs 18 meses, p= 0.001) en aquellos que desarrollaron o no depósitos corneales, respectivamente. El rango de dosis de rifabutina de 5 a 15 mg/kg por día, con alteraciones corneales se diagnosticó por primera vez después de 32,5 meses. En niños que posteriormente suspendieron la rifabutina, los depósitos corneales se estabilizaron o disminuyeron pero no desaparecieron. No se notificaron disminuciones visuales. Los autores también reportaron depósitos corneales asociados a la Rifabutina en 11 de 63 niños infectados con HIV alistados en otros protocolos, para una tasa de incidencia del 19%. El mecanismo de estos eventos adversos permanece sin dilucidar, pero puede implicar un efecto tóxico directo de rifabutina, interacciones de drogas y enfermedades, y/o factores locales de la córnea.
La uveítis es rara cuando rifabutina se usa como monoterapia a 300 mg/día para profilaxis de CMA en personas infectadas con HIV, aún con el uso concomitante de antibióticos macrólidos y/o fluconazol. Sin embargo, si las dosis más altas se administran en combinación con estos agentes, la incidencia de uveítis es mayor. Los pacientes que desarrollaron uveítis tuvieron síntomas leves a graves que desaparecieron luego del tratamiento con corticosteroides y/o gotas midriáticas para el ojo; en algunos casos graves, sin embargo, la resolución de los síntomas ocurrió después de varias semanas.
La uveítis asociada a rifabutina en chicos es menos común que se reporte probablemente debido a que no se den cuenta de cambios en la visión, por lo tanto es aconsejado el monitoreo de su visión mientras estén en tratamiento. Cuando ocurre uveítis, se recomienda la discontinuación temporaria de rifabutina y evaluación oftalmológica. En la mayoría de los casos leves, rifabutina puede reiniciarse: sin embargo, si los signos o síntomas reaparecen, se debe discontinuar el uso de rifabutina.
Efectos en articulaciones: Un síndrome de poliartralgias-artritis se informó en un estudio de búsqueda de dosis iniciales en 9 de 10 pacientes tratados con rifabutina como monoterapia, de dosis superiores a 1 g. El síndrome no ocurrió en pacientes tratados con menos de 1 g diario y desapareció al retirar la medicación. Dos pacientes con síntomas de poliartralgias-artritis desarrollaron uveítis y estomatitis aftosa en dosis de aproximadamente 1.8 g diarios. Sin embargo, más tarde los informes de estudios y de casos reportaron el síndrome de poliartralgias-artritis cuando rifabutina se administró en dosis entre los 300 a los 600 mg diarios como parte de un régimen de múltiples fármacos, incluyendo un macrólido (azitromicina o claritromicina), para el tratamiento de la infección con el complejo *Mycobacterium avium*. Las concentraciones de rifabutina aumentaron como resultado de la inhibición de las isoenzimas del citocromo P450 por el macrólido y algunos sugieren una dosis máxima de 300 mg diarios de rifabutina cuando se usa con un macrólido. Dosis mayores de 450 hasta 600 mg diarios deberían ser consideradas para pacientes mayores o aquellos que no respondieron al tratamiento inicial con dosis más bajas.
Efectos dermatológicos: *Pustulosis exantemática aguda generalizada*: El reporte de un caso describía PEAG en un hombre de 58 años en tratamiento con rifabutina. El hombre desarrolló fiebre (hasta 38 °C) junto con la aparición de un, rash edematoso-eritematoso con varias pústulas estériles sobre su tronco después de 10 días de tratamiento con rifabutina para linfadenitis micobacterial cervial no tuberculosa. Había desarrollado previamente una rash exantemática no pustular después de un tratamiento con trimetoprima-sulfametoxazol. Resultados de laboratorio revelaron una leucocitosis con neutrófilos inmaduros (en inglés left shift) y una eosinofilia moderada. Una biopsia de la piel pústulas espongiformes subcorneales conteniendo predominantemente neutrófilos y eosinófilos, así como un edema papilar caracterizado por una célula inflamatoria infiltrada. La rifabutina fue discontinuada, y una subsecuente iniciación de 100 mg de hidrocortisona intravenosa cada 6 horas resultó en una rápida resolución de las pústulas, con descamación y sin repetición del rush.
Rash fue reportado en aproximadamente el 11% de los pacientes tratados con rifabutina.
Efectos endócrinos y metabólicos: Hiponatremia dilucional y la osmolaridad de el suero y la orina consistentes con el síndrome de la secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) no están relacionados con la dosis, ocurriendo una vez a los 600 mg diarios y nuevamente después de la re exposición con 300 mg por día. Un hombre de 68 años fue tratado inicialmente para el complejo micobacteriano *avium* con una terapia triple incluyendo etambutol, claritromicina y rifabutina. Tres semanas después de haber iniciado el tratamiento, su sodio sérico cayó desde niveles normales hasta 130 mEq/L. Todas las drogas fueron discontinuadas y durante los 2 días siguientes el sodio sérico subió a 138 mEq/ L. Simultáneamente con la hiponatremia se observó una leucopenia de 2800 células/mm³. Dos semanas después, WBC estaba dentro del rango normal en 9500. Se reinició la terapia a 300 mg diarios de rifabutina. Dos semanas después el sodio sérico volvió a caer a 129 mEq/L, la osmolaridad sérica fue de 258 mOsm/kg, la osmolaridad de la orina fue de 566 mOsm/L y WBC 2500 y las drogas fueron una vez más discontinuadas. WBC mejoró a 7600 una semana después, con el sodio sérico nuevamente normal a 137 mEq / L. Se sustituyó exitosamente la rifabutina por la clofazimina.
Efectos gastrointestinales: *Color anormal:* Rifabutina puede causar una coloración marrón anaranjada en los fluidos corporales como orina, heces, saliva, transpiración y lágrimas.
Desorden del gusto: alteración del gusto fue reportada en el 3 % de los pacientes en los ensayos clínicos. Ageusia o pérdida del gusto fue reportada en un paciente recibiendo rifabutina por una infección pulmonar con *Mycobacterium simiae*. Seis semanas después de iniciada la terapia el paciente reportó ageusia, artralgias, y mialgias que fueron resueltas dos semanas después la suspensión de rifabutina. Los síntomas volvieron cuando el paciente retomó la terapia.
Descubrimientos en el tracto gastrointestinal: intolerancia gastrointestinal incluyendo anorexia, diarrea, dispepsia, eructación, flatulencias, náuseas y vómitos ocurren en aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con rifabutina.
Efectos hepáticos: El número de pacientes que recibieron rifabutina es relativamente pequeño y los pacientes han sido en gran parte víctimas del HIV. Rifabutina parece ser bien tolerada y relativamente libre de efectos adversos. Observaciones clínicas hasta el momento han revelado sólo ocasionalmente instancias de trombocitopenia y una leve elevación de transaminasas.
Efectos musculoesqueléticos: *Artritis*: Artralgia generalizada fue reportada cuando se administraban dosis de 1050 hasta 2400 mg/ día. Estos efectos adversos fueron reversibles tras la interrupción de rifabutina. 7 pacientes recibiendo antibióticos del tipo rifamicina para el tratamiento de infecciones micobacteriales desarrollaron el síndrome de lupus inducido por fármacos. Ninguno de los pacientes padecía HIV. Los síntomas se desarrollaron dentro de 3 a 157 meses de terapia y consistieron en artralgias, artritis y edemas en las extremidades. Todos los pacientes tenían anticuerpos antinucleares positivos (ANA), los cuales fueron recibidos durante la fase aguda de la farreacción, con títulos de 1/160 hasta 1/2560 y patrones homogéneos. Tres de 7 también eran positivos para AHA´s (anticuerpos antihistona), un descubrimiento consistente más bien con el lupus inducido por fármacos que con el lupus nativo. Dos pacientes eran AHA´s negativos, sin embargo éstos se obtuvieron después de que la droga había sido discontinuada y los síntomas habían disminuido. Los síntomas fueron resueltos en todos los pacientes entre 1 hasta 10 semanas después de interrumpir la rifabutina. Todos los pacientes también estaban recibiendo ya sea claritromicina o ciprofloxacina, los cuales son inhibidores de enzimas hepáticas. Los autores concluyeron que la reacción puede haber sido debido a la degradación alterada de las rifamicinas por estos agentes.
Un síndrome de poliartralgia fue reportado en 2 pacientes recibiendo rifabutina a dosis estándar de 300 mg hasta 450 mg diarios, junto con claritromicina. Un paciente estaba infectado con HIV y otro no. Las pruebas serológicas para el factor reumatoide y anticuerpos antinucleares fueron negativas en ambos pacientes. Los síntomas fueron resueltos en 1 a 2 meses después de interrumpir la rifabutina. Los autores concluyeron que la reacción puede haberse debido al incremento de concentraciones séricas de rifabutina resultando de la claritromicina concomitante, un conocido inhibidor hepático.

SOBREDOSIFICACIÓN:
No hay información disponible sobre sobredosificación accidental en humanos.
Tratamiento: Mientras no haya experiencia en el tratamiento de sobredosis con rifabutina, la experiencia clínica con rifamicinas sugiere que el lavado gástrico para evacuar los contenidos gástricos (dentro de unas pocas horas de la sobredosis), seguida de instilación de una suspensión de carbón activado en el estómago, puede ayudar a absorber cualquier droga remanente del tracto gastrointestinal.
Rifabutina se une en un 85% a las proteínas y es distribuida extensivamente a los tejidos V_d: 8 a 9 l/kg). No es excretada principalmente por vía urinaria (menos del 10% como droga inalterada), por lo tanto, se espera que ni la hemodiálisis ni la diuresis forzada mejoren la eliminación sistémica de rifabutina inalterada del organismo en un paciente con una sobredosis de rifabutina

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN:
Envases conteniendo 10, 20, 30, 60, 100, 500 y 1000 cápsulas, estas tres últimas para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Debe almacenarse a temperatura entre 15 ºC a 30 ºC. Proteger de la luz.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
"Ante cualquier duda consulte a su médico"

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado Nº 46.562

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F. Calle 3 Nº 519, Parque Industrial Pilar, Buenos Aires.
Director Técnico: Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 03/01/2012

Laboratorios RICHMOND

Sin T.A.C.C. Este Medicamento es Libre de Gluten

041564-02

TAMBUX®
RIFABUTINA 150 mg
Cápsulas

Industria Argentina — Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:
Cada cápsula contiene:
Rifabutina.....150 mg
Excipientes: silicagel, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, estearato de magnesio.....c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Antimicobacteriano. Código ATC: J04AB04

INDICACIONES:
Profilaxis y tratamiento de infecciones por *Mycobacterium avium* en pacientes con HIV. Tratamiento de tuberculosis multirresistente.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES:
Microbiología:
Mecanismo de acción: Rifabutina inhibe a la ARN polimerasa dependiente de ADN en cepas de *Escherichia coli* y *Bacillus subtilis* susceptibles pero no en células de mamífero. Rifabutina, al igual que rifampicina, no inhibió a esta enzima en cepas resistentes de *E. coli*. Se desconoce si rifabutina inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN en *Mycobacterium avium* o en *M. intracellulare*, que constituyen el complejo *M. avium* (CMA).
Ensayo de susceptibilidad: Los métodos para ensayar la susceptibilidad *in vitro* y los productos diagnósticos usados para determinar los valores de la concentración inhibitoria mínima (CIM) contra el microorganismo del complejo *M. avium* (CMA) no han sido estandarizados. No han sido establecidos límites para determinar si los aislados clínicos del complejo *M. avium* y otras especies micobacterianas son susceptibles o resistentes a rifabutina.
Estudios in vitro: Rifabutina demostró actividad *in vitro* contra microorganismos del complejo *M. avium* aislados tanto de personas HIV positivas como HIV negativas. Mientras las técnicas de sonda génica pueden ser usadas para identificar estos dos microorganismos, muchos estudios reportados no distinguieron entre estas dos especies. La gran mayoría de los aislados de pacientes HIV positivos, infectados con CMA eran de *M. avium*, mientras en pacientes HIV negativos, aproximadamente el 40% de los aislados de CMA eran de *M. intracellulare*.
Varias metodologías *in vitro* que emplearon caldo o medio sólido, con y sin polisorbato 80 (Tween 80), han sido usadas para determinar valores de CIM para especies micobacterianas. En general, los valores de CIM determinados en caldo son muchas veces menor que los observados con métodos que emplearon medios sólidos. La utilización de Tween 80 en estos ensayos exhibió valores posteriores de CIM menores. Sin embargo, los valores de CIM fueron sustancialmente mayores en medios sólidos basados en huevo que los basados en agar.

Tabla 1 - Susceptibilidad de las cepas del complejo M. avium a rifampicina y rifabutina

		% de cepas susceptibles/resistentes a diferentes concentraciones de rifabutina (µg/ml)		
Susceptibilidad a rifampicina (µg/ml)	**Número de cepas**	**Susceptible a 0,5**	**Resistente a 0,5 solamente**	**Resistente a 1,0**	**Resistente a 2,0**
Susceptible a 1,0	30	100,0	0,0	0,0	0,0
Susceptible a 1,0 solamente	163	88,3	11,7	0,0	0,0
Resistente a 5,0	105	38,0	57,1	2,9	2,0
Resistente a 10,0	225	20,0	50,2	19,6	10,2
Total	523	49,5	36,7	9,0	4,8

La actividad de rifabutina contra 211 aislados de CMA de pacientes HIV positivos fue evaluada *in vitro* utilizando un caldo radiométrico y un método de dilución en agar. Los resultados mostraron que el 78% y el 82% de estos aislados tuvieron valores de CIM_{90} de ≤0,25 µg/ml y ≤1,0 µg/ml, respectivamente, cuando fueron evaluados por estos dos métodos. Rifabutina también demostró ser activa contra el CMA fagocitado en un modelo de cultivo celular de macrófagos de ratón.
Rifabutina tiene actividad *in vitro* contra muchas cepas de *Mycobacterium tuberculosis*. En un estudio, utilizando el método del caldo radiométrico, cada uno de los 17 y 20 aislados clínicos naïve a rifampicina evaluados en Estados Unidos y Taiwán, respectivamente, demostraron ser susceptibles a concentraciones de Rifabutina ≤0,125 µg/ml.
La resistencia cruzada entre rifampicina y rifabutina se observa frecuentemente con aislados de *M. tuberculosis* y *M. avium*. Aislados de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina son probablemente resistentes a rifabutina. Los valores de CIM_{90} de rifampicina y rifabutina contra 523 aislados del complejo *M. avium* fueron determinados utilizando el método de dilución en agar.
Los valores de CIM_{90} *in vitro* de ≤0,5 µg/ml, determinados por método de dilución por agar han sido determinados para *M. kansasii*, *M. gordonae* y *M. marinum*; sin embargo, se desconoce la importancia clínica de estos resultados.
Resistencia: Cepas de *Micobacterium tuberculosis* resistentes a la rifampicina fueron identificadas en dos pacientes recibiendo únicamente rifabutina como profilaxis contra el complejo MAC. Por ello es importante excluir la infección por *M. tuberculosis* antes de comenzar la profilaxis con rifabutina.
Cepas de *M. kansasii* resistentes a la rifampicina también han sido reportadas en pacientes recibiendo rifabutina. Fueron reportados casos de resistencia adquirida en pacientes HIV positivos recibiendo tratamientos altamente intermitentes de rifabutina para el tratamiento de la tuberculosis activa y la CDC (centros para control y prevención de enfermedades) ha aconsejado que esos pacientes reciban trata-

miento diario durante la fase intensiva de la terapia y tratamiento diario o 3 veces por semana durante la fase de continuación.

Farmacocinética:

-*Absorción:* Luego de una dosis oral simple de 300 mg administrada a 9 voluntarios adultos sanos, rifabutina fue rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal con niveles plasmáticos máximos (C_{max} ± DS) de 375 ± 267 ng/ml (rango: 141 a 1033 ng/ml) alcanzados en 3,3 ±0,9 horas (rango de t_{max}: 2 a 4 horas). La biodisponibilidad evaluada en 5 pacientes HIV positivos, que recibieron ambas dosis oral e intravenosa, promedió un 20%. La recuperación total de la radiactividad en la orina indica que al menos un 53% de la dosis de rifabutina administrada es absorbida del tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad de rifabutina a partir de las cápsulas, comparada con la de la solución oral, fue del 85% en 12 voluntarios adultos sanos. Alimentos altos en grasas disminuyen la relación sin influir en la cantidad de la absorción. Las concentraciones plasmáticas posteriores a la C_{max} declinaron en un modo bifásico aparente. La proporcionalidad a la dosis farmacocinética fue establecida alrededor de los 300 mg a 600 mg del rango de dosis en 9 voluntarios adultos sanos (diseño cruzado) y en 16 pacientes HIV positivos sintomáticos, alrededor del rango de 300 a 900 mg.

-*Distribución:* Debido a la alta lipofilicidad, rifabutina demuestra una alta propensión para la distribución y la captación de tejido intracelular. Luego de la dosis intravenosa, los estimados de volumen de distribución del estado estacionario aparente (9,3 ±1,5 l/kg) en 5 pacientes HIV positivos excedieron el fluido corporal total en aproximadamente 15 veces. Tanto en rata como en hombre se han observado niveles tisulares intracelulares sustancialmente mayores que aquellos observados en plasma. La razón de concentración pulmón-plasma obtenida a las 12 horas, fue de aproximadamente 6,5 en 4 pacientes operados que recibieron una dosis oral. Niveles promedios de valores de meseta de estado estacionario de rifabutina (Cp_{ss-24}: 24 horas después de la dosis) alcanzó un rango de 50 a 65 ng/ml en pacientes HIV positivos y en voluntarios adultos sanos. Aproximadamente el 85% de la droga se une a las proteínas del plasma de modo independiente a la concentración, en una concentración de 0,05 a 1 µg/ml. La unión no parece ser influida por disfunción hepática o renal. Rifabutina fue eliminada lentamente a partir del plasma en 7 voluntarios adultos sanos, presumiblemente debido a la eliminación limitada por la distribución, con una semivida terminal de 45 ± 17 horas (rango 16 a 69 horas). Aunque los niveles sistémicos de rifabutina luego de la dosis múltiple disminuyen en un 38%, su semivida terminal permanece inalterada.

-*Metabolismo:* De los 5 metabolitos que han sido identificados, el 25-O-desacetil y 31-hidroxi son los más predominantes, y exhiben un área bajo la curva metabolito: droga madre de 0,10 a 0,07 respectivamente. El primero tiene una actividad igual a la droga madre y contribuye hasta en un 10 % en la actividad antimicrobiana total.

-*Excreción:* Un estudio de balanza de masa en 3 adultos voluntarios adultos sanos con rifabutina radiomarcada con ^{14}C mostró que el 53% de la dosis oral fue excretada en la orina, principalmente como metabolitos. Aproximadamente el 30% de la dosis es excretada en las heces. El clearance sistémico medio (Cl_s/F) en voluntarios adultos sanos luego de una dosis oral simple fue de 0,69 ±0,32 l/h/kg (rango: 0,46 a 1,34 l/h/kg). El clearance renal y biliar de la droga inalterada contribuye cada una en aproximadamente un 5 % de Cl_s/F. (Nota: F representa la biodisponibilidad oral).

Farmacocinética en poblaciones especiales:

En pacientes geriátricos: Comparados con los voluntarios sanos, la cinética del estado estacionario de rifabutina es más variable en pacientes ancianos (> 70 años).

En pacientes pediátricos: La farmacocinética de rifabutina no ha sido estudiada en pacientes menores a 18 años de edad.

En insuficiencia renal: La disposición de rifabutina (300 mg) fue estudiada en 18 pacientes con diferentes grados de función renal. El área bajo la curva aumentó en aproximadamente un 71% de los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor a 30 ml/min), comparado con pacientes con clearance de creatinina entre 61 a 74 ml/min. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Cl_c entre 30-61 ml/min) el AUC aumentó en aproximadamente un 41%. Para pacientes con Cl_c <30 ml/min se recomienda una reducción en la dosis de rifabutina.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Se recomienda que las cápsulas de rifabutina sean administradas a una dosis de 300 mg una vez al día. Para aquellos pacientes con propensión a las náuseas, vómitos u otros malestares gastrointestinales, la administración de rifabutina a dosis de 150 mg dos veces al día junto con alimentos puede ser útil. Para pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor a 30 ml/min), la dosis de rifabutina debe reducirse en un 50%. No se requiere un ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La reducción de la dosis de rifabutina puede ser necesaria también para pacientes que reciben tratamiento concomitante con otras drogas (ver *Precauciones*).

CONTRAINDICACIONES:

Rifabutina está contraindicada en pacientes que mostraron hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto o bien a cualquier rifamicina.

ADVERTENCIAS:

Rifabutina no debe ser administrada para la profilaxis de CMA a pacientes con tuberculosis activa. Es frecuente la tuberculosis en pacientes HIV positivos y la misma puede presentarse con hallazgos atípicos o extrapulmonares. Los pacientes tienen probabilidad de tener un derivado de proteína purificada no reactiva a pesar de la enfermedad activa. Además de la placa de tórax y el cultivo de esputo, los siguientes estudios pueden ser útiles en el diagnóstico de la tuberculosis en los pacientes HIV positivos: cultivo sanguíneo, cultivo de orina, o biopsia de un nodo linfático sospechoso.

Los pacientes que desarrollan enfermedades consistentes con tuberculosis activa mientras se está bajo profilaxis con rifabutina, deben ser evaluados inmediatamente, de manera tal que aquellos con enfermedad activa puedan recibir un régimen de combinaciones efectivas de medicaciones anti tuberculosas.

La administración de rifabutina como monoterapia a pacientes con tuberculosis activa probablemente conduzca al desarrollo de tuberculosos que sean resistentes tanto a rifabutina como a rifampicina.

No hay evidencia de que rifabutina sea efectiva como profilaxis contra *M. tuberculosis*. Los pacientes que requieren profilaxis contra *M. tuberculosis* y el complejo de *Mycobacterium avium* pueden recibir isoniacida y rifabutina concomitantemente.

Con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo rifabutina, se reportó *Clostridium difficile* asociado con diarrea. La misma puede alcanzar un amplio rango en severidad desde diarrea leve hasta colitis fatal. Los tratamientos con agentes antibacterianos alteran la flora normal del colon llevando a sobrecrecimiento de *C. difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B las que contribuyen al desarrollo de la diarrea asociada a *C. difficile*. La hipertoxina que produce cepas de *C. difficile* que pueden causar aumento de morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. La diarrea asociada con *C. difficile* debe ser considerada en todos los pacientes que se presentan con diarrea luego del uso de antibióticos. Es necesaria una cuidadosa evaluación de los antecedentes médicos ya que se ha reportado que la diarrea asociada a *C. difficile* puede ocurrir hasta 2 meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o confirma la diarrea asociada a C. difficile, el antibiótico que se usa no dirigido contra C. difficile debe ser discontinuado. Si se indica clínicamente, se debe administrar líquidos y electrolitos, suplementar con proteínas, realizar tratamiento antibiótico del *C. difficile* y evaluación quirúrgica.

PRECAUCIONES:

Generales:

Debido a que el tratamiento con rifabutina puede estar asociado con neutropenia, y más raramente con trombocitopenia, los médicos deben considerar la realización de estudios periódicamente en pacientes que reciben profilaxis con rifabutina.

Los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas tanto del complejo *M. avium* como de la tuberculosis y deben ser instruidos de consultar a sus médicos si desarrollan nuevas dolencias consistentes con cualquier de estas enfermedades. Además, ya que rifabutina puede estar asociada raramente con miositis y uveítis, los pacientes deben ser advertidos de notificar a sus médicos si desarrollan signos o síntomas que sugieren alguna de estos trastornos.

La orina, las heces, la saliva, el esputo, el sudor, las lágrimas y la piel pueden presentar un color naranja amarronado con rifabutina y alguno de sus metabolitos. Las lentes de contacto blandas pueden quedar manchadas permanentemente. Los pacientes a ser tratados con rifabutina deben ser concientes de estas posibilidades.

La diarrea es un problema frecuente causado por antibióticos que generalmente desaparece cuando se discontinua el antibiótico. A veces, luego de iniciar el tratamiento con antibióticos, los pacientes pueden desarrollar heces sanguinolentas y acuosas (con o sin retorcijones estomacales y fiebre incluso hasta 2 semanas después o por un tiempo mayor, después de haber recibido la última dosis de antibiótico. Si esto ocurre, los pacientes deben contactarse con su médico lo más rápidamente posible.

Interacciones con drogas y otras formas de interacción:

Efectos sobre otras drogas: Rifabutina induce las enzimas CYP3A4 y por lo tanto pueden reducir las concentraciones plasmáticas de las drogas metabolizadas por estas enzimas. Este efecto puede reducir la eficacia de las dosis estándares de aquellas drogas, que incluyen itraconazol, claritromicina y saquinavir. Rifabutina también es metabolizada por CYP3A4. Por lo tanto, algunas drogas que inhiben CYP3A4 pueden aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de rifabutina.

Efectos sobre la rifabutina: Algunas drogas pueden inhibir CYP3A y en consecuencia aumentar significativamente las concentraciones plasmáticas de rifabutina. Debido a que los altos niveles plasmáticos de rifabutina pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas, monitorear cuidadosamente a los pacientes que reciben coadministración de tales drogas, que incluyen fluconazol y claritromicina. En algunos casos, puede ser necesario reducir la dosis de rifabutina cuando se coadministra con tales drogas.

-*Abiraterona*: La administración concomitante de abiraterona con algún inductor fuerte de CYP3A4, como rifabutina, puede resultar en una concentración plasmática de abiraterona reducida. Inhibidores fuertes de CYP3A4 deberían ser evitados o usados con precaución durante la terapia con abiraterona.

-*Amprenavir*: La coadministración de amprenavir y rifabutina aumenta significativamente la exposición a rifabutina. Se recomienda reducir la dosis de rifabutina a 150 mg una vez al día o 300 mg 3 veces a la semana para los pacientes que reciben coadministración de amprenavir. También se recomienda 2 dosis semanales de rifabutina si el recuento de CD4 es mayor a 100 células/mm^3. Debería realizarse un análisis de sangre completo cada semana según inición clínica para controlar la neutropenia.

-*Anticonceptivos orales*: En 22 voluntarias sanas que recibieron un anticonceptivo oral (35 µg de etinilestradiol) y 1 mg de noretindrona diariamente durante 21 días, rifabutina disminuyó el AUC de etinilestradiol y la C_{max} en un 35% y 20% respectivamente y disminuyó el AUC de noretindrona en un 46%. Rifabutina puede disminuir la eficacia de anticonceptivos orales por inducir el metabolismo de etinilestradiol y noretindrona. Las mujeres que usan anticonceptivos orales deben ser advertidas para cambiar o suplementar con métodos no hormonales de control durante el tratamiento con rifabutina.

-*Atazanavir*: La coadministración de rifabutina y atazanavir resulta en un aumento de las concentraciones plasmáticas de rifabutina.

-*Atovaquona*: La coadministración de rifabutina y atovaquona puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de atovaquona en un 34 %.

-*Azitromicina*: en un estudio controlado de voluntarios sanos, el uso concomitante de azitromicina y rifabutina se asoció a un mayor riesgo de padecer neutropenia.

-*BCG*: la rifabutina puede interferir con la eficacia del tratamiento intravesical directo o con la vacuna.

-*Boceprevir*: La coadministración de rifabutina y boceprevir resultó en una disminución en la exposición a boceprevir y un aumento en la exposición a rifabutina.

-*Cabaxitazel H*: Aunque no está formalmente estudiado, el uso concomitante de rifabutina y cabaxitazel puede resultar en una reducción en la concentración de cabaxitazel y debería ser evitado. Si es requerida la coadministración, se debe garantizar el monitoreo de las concentraciones de cabaxitazel.

-*Crizotinib*: La administración concomitante de crizotinib con rifabutina puede resultar en la reducción de la concentración plasmática de crizotinib y debería ser evitada.

-*Ciclosporina K*: Coadministrada con rifabutina puede reducir los niveles séricos de ciclosporina.

-*Claritromicina*: En estudios realizados en pacientes infectados con HIV, la coadministración de rifabutina (300 mg/día) y claritromicina (500 mg cada 12 horas) disminuyó el AUC de claritromicina en aproximadamente un 50% (n=12) y aumentó el AUC de rifabutina en aproximadamente un 75% (n=14).

-*Dapsona*: Rifabutina (300 mg/día) disminuyó el AUC de dapsona (50 mg/día) en pacientes infectados con HIV (n=16) en aproximadamente 27 a 40%.

-*Darunavir*: La coadministración puede resultar en un aumento de las concentraciones tanto de darunavir como de Rifabutina. Se recomienda una reducción en la dosis de rifabutina a 150 mg diarios o 300 mg tres veces a la semana y un monitoreo de la eficacia de la rifabutina.

-*Dasatinib*: El metabolismo de dasatinib puede ser inducido por la administración concomitante de Rifabutina. Se recomienda evitar la coadministración sin embargo si la administración de rifabutina es necesaria entonces debe considerarse un aumento en la dosis de dasatinib.

-*Delavirdina:* En 7 pacientes infectados con HIV, rifabutina (300 mg/día) disminuyó el AUC de delavirdina (400 mg cada 8 horas) en aproximadamente un 80%, la C_{max} en aproximadamente 75% y las concentraciones plasmáticas de meseta media en aproximadamente un 95%. En base a las comparaciones con los datos históricos, delavirdina pareció aumentar el AUC de rifabutina en por lo menos un 100%. La coadministración de rifabutina y delavirdina no se recomienda porque rifabutina disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de delavirdina, y delavirdina aumenta las concentraciones plasmáticas de rifabutina.

-*Didanosina:* En 12 pacientes infectados con HIV, la coadministración de rifabutina (300 a 600 mg/día) y didanosina (167-375 mg dos veces al día) no alteraron la farmacocinética de ninguna de las drogas.

-*Efavirenz*: Si efavirenz y rifabutina se administran de forma concomitante, la dosis diaria de rifabutina debería incrementarse en un 50%. Cuando rifabutina se administra una o dos veces a la semana considere duplicar la dosis de rifabutina.

-*Erlotinib:* Aunque no fue directamente estudiado es uso concomitante de erlotinib con rifabutina puede incrementar el clearance de erlotinib y disminuir la exposición al mismo.

-*Etravirina*: La etravirina no debería ser coadministrada con rifabutina cuando se administra de forma concomitante con darunavir/ritonavir o con saquinavir/ritonavir. Esas combinaciones resultan en una disminución significativa de la concentración plasmática de etravirina. Si etravirina y rifabutina son coadministradas sin un inhibidor de proteasa/ritonavir, una dosis diaria de 300 mg de rifabutina es recomendada.

-*Everolimus*: El uso concomitante de everolimus y rifabutina puede incrementar el clearance y disminuir C_{max} and AUC of everolimus, por lo tanto debería ser evitado. Si la concomitancia se justifica clínicamente monitorear los niveles de everolimus y ajustar la dosis cuando sea necesario.

-*Fluconazol:* Fluconazol (200 mg/día durante 2 semanas) aumentó el AUC de rifabutina (300 mg/día) en un 82% y la C_{max} en un 88% en 12 pacientes infectados con HIV que estaban bajo terapia de mantenimiento con zidovudina (500 mg/día). Rifabutina no afectó la farmacocinética del fluconazol.

-*Fosamprenavir*: Coadministración de rifabutina y fosamprenavir más ritonavir incrementa significativamente la concentración de rifabutina y su metabolito. La dosis de rifabutina debería disminuirse al menos en un 50% de la dosis recomendada cuando se coadministra con fosamprenavir sola. Se recomienda una reducción de hasta 75% de los 300 mg/día usuales de rifabutina cuando es coadministrada con fosamprenavir y ritonavir.

- *Imantinib*: La coadministración con rifabutina puede causar una disminución en los niveles plasmáticos de imantinib.

-*Indinavir*: En voluntarios sanos, la coadministración de indinavir (800 mg cada 8 horas) y rifabutina (300 mg/día) disminuyó el AUC de indinavir en aproximadamente un 30% y aumentó el AUC de rifabutina en aproximadamente 200%. La coadministración de indinavir y rifabutina aumenta la concentración plasmática de rifabutina. En pacientes que reciben coadministración de indinavir, se debe reducir la dosis de rifabutina a la mitad

-*Irinotecan*: El uso concomitante de rifabutina e irinotecan puede disminuir la exposición a irinotecan y su metabolito (SN-38) resultando en una disminución en la efectividad de la terapia con irinotecan.

-*Itraconazol:* La coadministración de itraconazol (200 mg/día) con rifabutina (300 mg/día) en 6 pacientes infectados con HIV reduce tanto el AUC y la C_{max} de itraconazol en un 70% a un 75%.

-*Ixabepilona*: El uso concomitante de ixabepilona y rifabutina debería ser evitado ya que esto puede dar lugar a una disminución de la concentración plasmática de ixabepilona, llevando a niveles subterapéuticos de ixabepilona.

-*Lapatinib*: La administración de lapatinib asociada a rifabutina debería ser evitada ya que disminuye la exposición o concentraciones plasmáticas de lapatinib.

-*Linagliptin*: El uso concomitante de linagliptin con algún inductor fuerte CYP3A4, como la rifabutina puede reducir la exposición y concentración plasmática de linagliptin. Es altamente recomendable la selección de un alternativo a la rifabutina con mínimo o nulo potencial de inducción enzimática.

-*Lopinavir*: El uso concomitante de lopinavir/ritonavir y rifabutina puede incrementar las concentraciones séricas de rifabutina y su metabolito. Si la coadministración es necesaria, la dosis de rifabutina debería reducirse desde mínimo del 75% de la dosis diaria habitual a un máximo de 150 mg de dosis administrada cada días o 3 veces por semana con un ajuste de dosis adicional de ser necesario.

-*Maraviroc*: El uso concomitante de maraviroc y rifabutina puede resultar en la disminución de las concentraciones plasmáticas de maraviroc y debe ser usado con precaución.

-*Metadona*: Rifabutina no alteró la farmacocinética de metadona en 24 pacientes infectados con HIV, mantenidos con metadona, ex usuarios de drogas intravenosas.

-*Nelfinavir*: La coadministración de nelfinavir (750 mg cada 8 horas por 8 días) y rifabutina (300 mg durante 7-8 días) disminuyó el AUC y la C_{max} de nelfinavir en aproximadamente un 32% y un 25% respectivamente, y aumentó el AUC y la C_{max} de rifabutina en aproximadamente un 207% y 146% respectivamente. La coadministración de nelfinavir aumenta las concentraciones plasmáticas de rifabutina. En pacientes que reciben nelfinavir, se debe reducir la dosis de rifabutina a la mitad.

-*Nevirapina*: Rifabutina coadministrada puede incrementar las concentraciones séricas de rifabutina. Es necesario un ajuste de la dosis de rifabutina.

-*Nifedipina*: La administración concomitante de nifedipina y rifabutina puede reducir significativamente la efectividad de nifedipina.

-*Nilotinib*: El uso concomitante de rifabutina y nilotinib puede reducir las concentraciones plasmáticas de este último.

-*Posaconazole:* Coadministrado con rifabutina ha resultado en una disminución de la exposición al posaconazole y su C_{max} e incrementado la concentración de rifabutina. El uso concomitante debe ser evitado a menos que el beneficio potencial realmente cuente.

-*Ranolazine:* el uso concomitante de ranolazine y rifabutina resulta en una disminución de las concentraciones plasmáticas de ranolazine.

-*Rifampicina*: Se sabe que la droga estructuralmente similar, rifampicina, reduce las concentraciones de un número considerable de otras drogas (ver prospecto de rifampicina). Aunque rifabutina es un inductor enzimático más débil que rifampicina, se puede esperar que tenga algún efecto sobre esas drogas también.

-*Rilpivirina:* La administración concomitante de rifabutina y rilpivirina reduce las concentraciones plasmáticas de rilpivirina y puede llevar a una disminución del efecto terapéutico de la rilpivirina.

-*Ritonavir*: La coadministración de ritonavir (500 mg cada 12 horas) y rifabutina (150 mg/día) aumentó el AUC y la C_{max} de rifabutina en más del 400% y 250% respectivamente. La coadministración de ritonavir no se recomienda debido a que aumenta sustancialmente las concentraciones plasmáticas de rifabutina. Las altas concentraciones plasmáticas de rifabutina puede aumentar el riesgo de reacciones adversas incluyendo la uveítis.

-*Romidepsina*: La coadministración de romidepsina y rifabutina reduce la eficacia de la romidepsina.

-*Saquinavir*: En 12 pacientes infectados con HIV, rifabutina (300 mg/día) disminuyó el AUC de saquinavir (600 mg tres veces al día) en aproximadamente un 40%.

-*Sirolimus*: el uso concomitante de rifabutina y sirolimus resulta en la perdida de la eficacia de este último.

-*Sulfametoxazol/trimetoprima:* La coadministración de rifabutina (300 mg/día) y sulfametoxazol/ trimetoprima (doble potencia) en 12 pacientes infectados con HIV disminuyó el AUC de sulfametoxazol/ trimetoprima en aproximadamente 15 a 20%. Cuando trimetoprima fue administrado solo, el AUC de trimetoprima disminuyó en un 14% y la C_{max} en un 6%. Sulfametoxazol/trimetoprima no alteraron la farmacocinética de rifabutina.

-*Sunitinib*: El uso concomitante de rifabutina con sunitinib reduce las concentraciones plasmáticas de este último y su metabolito activo.

-*Tacrolimus*: Pacientes recibiendo rifabutina y tacrolimus concomitantemente pueden exhibir una en la eficacia del tacrolimus.

-*Telaprevir*: Coadministrado con rifabutina puede resultar en una disminución de la exposición a telaprevir y un aumento en la exposición a la rifabutina.

-*Temsirolimus*: La coadministración de temsirolimus y rifabutina puede disminuir la C_{max} y AUC de sirolimus en un 65% y 56% respectivamente, comparado con temsirolimus solo.

-*Teofilina:* Rifabutina no alteró la farmacocinética de teofilina cuando se coadministró en 11 voluntarios sanos.

-*Tipranavir*: La administración concomitante de tipranavir y rifabutina incrementan las concentraciones plasmáticas y el metabolito de rifabutina.

-*Tolvaptan*: El uso concomitante de tolvaptan y rifabutina disminuye las concentraciones plasmáticas de tolvaptan.

- *Trimetrexato*: El uso concomitante de trimetrexato y rifabutina puede causar la disminución de las concentraciones plasmáticas de trimetrexato.

-*Vandetanib*: Administración concomitante de vandetanib y rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de vandetanib.

-*Vemurafenib*: Administración concomitante de vemurafenib y rifabutina puede resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de vemurafenib.

-*Voriconazol*: El uso concomitante de voriconazol y rifabutina puede llevar a una disminución significativa de la exposición al voriconazol y sus concentraciones plasmáticas y a un incremento en los niveles de rifabutina.

-*Warfarin*: Es considerado teóricamente posible que el uso concomitante de warfarin y la rifabutina reduzca la efectividad de warfarin.

-*Zidovudina*: En 16 pacientes infectados con HIV (100 o 200 mg cada 4 horas), rifabutina (300 o 450 mg/día) disminuyó la C_{max} y el AUC de zidovudina en aproximadamente un 48% y un 32% respectivamente. Sin embargo, los niveles de zidovudina permanecieron dentro del rango terapéutico durante la coadministración de rifabutina. Zidovudina no afecto la farmacocinética de rifabutina.

Agentes antituberculosos:

En estudios realizados en voluntarios sanos, rifabutina (300 mg) no alteró la farmacocinética de etambutol (n=10) o isoniacida (n=10).

Toxicidad, carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

En todas las especies evaluadas ocurrieron anormalidades hepáticas (aumento de bilirrubina y del peso hepático): en ratas a dosis de 5 veces la dosis diaria humana recomendada, en monos a dosis de hasta 8 veces la dosis diaria humana recomendada, y en ratones a dosis de 6 veces la dosis diaria humana recomendada. A dosis de 4 veces la dosis diaria humana recomendada, ocurrió atrofia testicular en babuinos, y en ratas, a dosis de 40 veces la dosis diaria recomendada humana.

Se realizaron estudios de carcinogénesis a largo plazo con rifabutina en ratones y ratas. Rifabutina no fue carcinogénico en ratones a dosis de hasta 180 mg/kg/día o aproximadamente 36 veces la dosis diaria humana recomendada. Rifabutina no fue carcinogénica en ratas a dosis de hasta 60 mg/kg/día, aproximadamente 12 veces la dosis humana recomendada.

Rifabutina no fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana (test de Ames) usando tanto cepas susceptibles a rifabutina como resistentes. Rifabutina no fue mutagénico en *Schizosaccharomyces pombe P1* y no fue genotóxico en células de hámster chino V-79, linfocitos humanos *in vitro*, o células de médula ósea de ratón *in vivo*.

La fertilidad tuvo trastornos en ratas machos a los que se les administró 160 mg/kg (32 veces la dosis diaria humana recomendada).

Embarazo:

Categoría B. Los estudios de reproducción han sido realizados en ratas y conejos que recibieron rifabutina usando niveles de dosis de hasta 200 mg/kg (40 veces la dosis diaria humana recomendada). No se observó teratogénesis en ninguna de estas especies. En ratas, que recibieron 200 mg/kg/día, hubo un descenso en la viabilidad fetal. En ratas, a 40 mg/kg/día (8 veces la dosis diaria humana recomendada), rifabutina provocó un aumento en las variantes esqueléticas fetales.

En conejos, a 80 mg/kg/día (16 veces la dosis diaria humana recomendada), rifabutina causó toxicidad materna y aumento en las anomalías esqueléticas fetales. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, rifabutina debe ser usada en mujeres embarazadas sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto.

Lactancia:

Se desconoce si rifabutina se excreta en la leche humana. Debido a que muchas drogas son excretadas en leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en lactantes, se debe tomar una decisión acerca de si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en consideración la importancia de la droga para la madre.